

京都大学	博士（医学）	氏 名	佐 藤 毅
論文題目	Anti - U1RNP antibodies in cerebrospinal fluid are associated with central neuropsychiatric manifestations in systemic lupus erythematosus and mixed connective tissue disease. (脳脊髄液中の抗U1RNP抗体は全身性エリテマトーデスと混合性結合組織病の中 枢神経症状に関与する)		
(論文内容の要旨)			
全身性エリテマトーデス(systemic lupus erythematosus, SLE)において中枢神経症状(Neuropsychiatric SLE, NPSLE)は生命予後を規定する重篤な病態のひとつである。以前よりNPSLE について、抗リボソームP 抗体とループス精神病、抗 U1RNP 抗体と無菌性髄膜炎など血清中の自己(抗核)抗体との関連が示唆されてきたが、病態局所における詳細な検討および抗体の反応性は報告されていなかった。 本研究では、中枢神経症状を呈した SLE 24 例と混合性結合組織病(MCTD)4 例より脳脊髄液(CSF)と血清を採取し、抗 U1RNP 抗体を含めた抗核抗体を測定した。この患者の中には原疾患によらない中枢神経症状(ステロイド精神病や感染症など)の患者が含まれていた。抗 U1RNP 抗体を最も鋭敏に検出できる RNA 免疫沈降法を用いると、原疾患活動性による NPSLE と診断されて免疫抑制療法が選択されていた 14 例中 9 例で CSF 中にも抗 U1RNP 抗体が検出された。一方、免疫抑制療法強化の必要性がない中枢神経合併症患者 14 例中では、CSF 抗 U1RNP 抗体は 1 例にのみ陽性であった。血清抗 U1RNP 抗体が陰性の症例も含まれるため、CSF 中の抗 U1RNP 抗体陽性は NPSLE と診断する指標として感度 64%、特異度 93%であったが、血清抗 U1RNP 抗体陽性例に限ると感度 82%、特異度 90%であった。また CSF 中と血清中の抗体価の比を IgG 濃度で補正した U1RNP index(=[CSF 抗 U1RNP 抗体 / 血清抗 U1RNP 抗体] / [CSF IgG / 血清 IgG])を算定したところ、CSF 中で抗 U1RNP 抗体陽性症例では U1RNP index がいずれも 2 を超え、血清に比し CSF で抗 U1RNP 抗体が“濃縮”されていた。なお U1RNP index と CSF 中の IgG index、IL-6、albumin quotient(Qalb, 脳脊髄関門破壊の指標)とは相関せず、U1RNP index は新たな NPSLE のマーカーとなりうることが示唆された。さらに CSF 中の抗 U1RNP 抗体は、U1RNP を構成する特異的な蛋白である U1-70K, A, C 蛋白のなかでも U1-70K 蛋白に反応性が高く、その蛋白上の主要な抗原エпитープは以前より報告のある T 細胞および B 細胞エпитープに一致した。 以上より CSF 中の抗 U1RNP 抗体測定は、SLE および MCTD 患者における中枢神経症状の診断と鑑別診断、および病態解析に有用であり、また CSF で検出された抗 U1RNP 抗体の産生は脳脊髄内で刺激されている可能性が示唆された。			

（論文審査の結果の要旨） 全身性エリテマトーデス(SLE)において中枢神経症状(Neuropsychiatric SLE: NPSLE)は生命予後を規定する重篤な病態のひとつである。以前よりNPSLEについて、血清中の自己抗体との関連が示唆されてきたが、病態局所における詳細な検討はなされていなかった。 本研究では、中枢神経症状を呈したSLE 24例と混合性結合組織病(MCTD)4例より脳脊髄液(CSF)と血清を採取し自己抗体を測定した。原疾患活動性によるNPSLE症例では、他の原因による中枢神経症例に比して、CSF中抗U1RNP抗体が有意に高頻度であった。CSF中と血清中の抗体価の比をIgG濃度で補正したU1RNP indexは、CSF中抗U1RNP抗体陽性例ではいずれも2を超え、血清に比しCSFで抗U1RNP抗体が“濃縮”されていた。なおU1RNP indexとCSF中のIgG index、IL-6、Qalbとは関連せず、U1RNP indexは新たなNPSLEのマーカーとなりうることが示唆された。さらにCSF中の抗U1RNP抗体は、U1RNPを構成する特異的な蛋白であるU1-70K、A、C蛋白のなかでもU1-70K蛋白に反応性が高く、その蛋白上の主要な抗原エピトープは以前より報告のあるT細胞およびB細胞エピトープに一致した。 以上よりCSF中の抗U1RNP抗体測定はSLEおよびMCTD患者における中枢神経症状の病態解析に有用であり、CSF中の自己抗体産生が脳脊髄内で刺激されている可能性が示唆された。 以上の研究はNPSLEの診断および治療指針に貢献し、中枢神経症状の病態解明に寄与するところが多い。 したがって、本論文は博士(医学)の学位論文として価値あるものと認める。 なお、本学位授与申請者は、平成23年2月9日実施の論文内容とそれに関連した試問を受け、合格と認められたものである。			
要旨公開可能日： 年 月 日 以降			